



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten internationalen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the international patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet international spécifiée à la page suivante.

Den Haag, den
The Hague,
La Haye, le

18.03.02

Der Präsident des Europäischen Patentamts
Im Auftrag
For the President of the European Patent Office
Le Président de l'Office européen des brevets
p. o.


NATHALIE KUIPER

Patentanmeldung Nr.
Patent application no.
Demande de brevet n°

PCT/EP 99/04823

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation



Anmeldung Nr.: PCT/EP 99/04823
Application no.:
Demande n°:

Anmelder: 1. LEONHARDT, Steffen - Lübeck, Deutschland
Applicant(s):
Demandeur(s):

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention: Vorrichtung zur Messung des menschlichen Blutzuckerspiegels
Titre de l'invention:

Anmeldetag:
Date of filing: 08 Juli 1999 (08.07.99)
Date de dépôt:

In Anspruch genommene Priorität(en)
Priority(ies) claimed
Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Benennung von Vertragsstaaten : Siehe Formblatt PCT/RO/101 (beigefügt)
Designation of contracting states : See Form PCT/RO/101 (enclosed)
Désignation d'états contractants : Voir Formulaire PCT/RO/101 (ci-joint)

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐
☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Vorrichtung zur Messung des menschlichen Blutzuckerspiegels

5 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Messung des menschlichen Blutzuckerspiegels mit einem Katheter, dessen freies Ende in ein Blutgefäß gelegt ist, wobei der Katheter mindestens einen Lichtleiter umfaßt, mit einer Lichtquelle zum Einkoppeln von Licht in den mindestens einen Lichtleiter, mit einer Meßstelle am freien Ende des Katheters, an der das Licht aus dem mindestens einen Lichtleiter austritt, wobei das Licht vom Blut gestreut und/oder durch das Blut geleitet wird und wobei das gestreute und/oder durchgeleitete Licht in mindestens einem zurückführenden Lichtleiter wieder eingekoppelt wird, mit einem Detektor zur Aufnahme des zurückgeführten Lichtes, und mit einer Recheneinheit zur Auswertung des von dem Detektor aufgenommenen Lichts.

20 Physiologischerweise wird der menschliche Blutzuckerspiegel in gewissen Grenzen konstant gehalten (60 ... 120 mg/dl nüchtern in Ruhe). Der Blutzuckerspiegel wird über hormonelle Regelkreise durch folgende 4 Hormone beeinflußt:

- 25 - Insulin (wird in den beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet)
- Glucagon (wird in den Alpha-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet)
- Adrenalin (wird im Nebennierenmark gebildet)
- 30 - Glucocorticoide (z. B. Cortisol, wird in der Nebennierenrinde gebildet)

Während Glucagon den Blutzuckerspiegel durch Abbau von Glykogen-Reserven in der Leber erhöht, senkt Insulin den Blutzuckerspiegel durch Transfer des Zuckers aus dem Blut in die verschiedenen Körperzellen. Adrenalin (bei Sport) und Cortisol (bei Streß) wirken langsamer und erhöhen den Blutzuckerspiegel ebenfalls. Demnach ist Insulin das einzige Hormon, das den Blutzuckerspiegel senkt. Fig. 1 zeigt

schematisch den Einfluß von Insulin und Glukagon auf den Blutzuckerspiegel.

Die sog. "Zucker"-Krankheit (Diabetes Mellitus) ist durch
5 einen relativen oder absoluten Mangel an Insulin
gekennzeichnet, z.B. durch Zerstörung der beta-Zellen im
Rahmen einer Autoimmun-Erkrankung (Typ I) oder durch Verlust
der Insulin-Wirkung (Insulin-Resistenz, Typ II). Somit ist
10 die Regelung des Blutzuckerspiegels eingeschränkt und als
Resultat der Blutzuckerwert im Mittel erhöht. Externe
Glucose-Zufuhr (z.B. Nahrungsaufnahme) oder interne Glucose-
Bereitstellung (Adrenalin, Cortisol) können beim Diabetiker
nicht adäquat ausgegeregelt werden, was sich zur Diagnose des
Diabetes Mellitus verwenden läßt.

15 Im Rahmen der heute üblichen Therapie wird der Blutzuckerwert
mit Hilfe von Fingerblut ein- oder mehrmals am Tag auf
enzymatisch-chemischem Wege mit einem Teststreifen bestimmt.
Eine schematische Darstellung eines solchen Testgerätes
20 findet sich in Fig. 2.

Neben diätetischen Maßnahmen (Vergleichsmäßigung der externen
Zuckeraufnahme) wird versucht, den Blutzuckerspiegel
medikamentös (z.B. durch Sulfonyl-Harnstoff zur Stimulation
25 der vermehrten Insulin-Sekretion) oder durch subkutane
Injektion von Insulin in physiologische Bahnen zu lenken. Für
die Injektion existieren Injektionshilfen oder mechanische
Pumpen zur kontinuierlichen Insulin-Injektion.

30 Aufgrund der oft nicht ausreichenden Meßhäufigkeit und der
fehlenden Möglichkeit, auf Störgrößen adäquat zu reagieren,
ist der Blutzuckerspiegel bei einem Großteil der Diabetiker
schlecht eingestellt. Bei chronisch zu hohem
Blutzuckerspiegel entstehen insbesondere an Nerven und
35 Gefäßen Folgeschäden, die zu drastischen Konsequenzen
(Atherosklerose, Herzinfarkt, Amputationen, Erblindung,
Dialyse-Pflicht wegen Ausfall der Nierenfunktion, etc.)
führen können.

Im experimentellen Stadium befinden sich verschiedene Therapieansätze zur adäquaten Schließung des Blutzucker-Regelkreises bei annehmbarer Regelgüte. Man unterscheidet "biologische" und "technische Konzepte".

5

Bei den biologischen Konzepten wird versucht, die natürliche Funktion von Spender-Inselzellen als Sensor und Akteur auszunutzen. Klinisch eingesetzt wird die komplette Bauchspeicheldrüsen-Transplantation (in Deutschland ca. 100 p.a.) und die Transplantation von isolierten Spender-Inselzellen (in Deutschland ca. 20 p.a.).

10

Diese beiden Verfahren sind in ihren Erfolgsaussichten limitiert durch das zu geringe und annähernd konstante Spender-Aufkommen, die notwendige Immun-Suppression mit Infektionsgefahr, die Gefahr der Entstehung bösartiger Tumore und der hohen Medikamentenkosten.

15

Die Nutzung von unbegrenzt zur Verfügung stehenden Tier-Inselzellen wird durch die noch stärkere Immunreaktion stark behindert.

20

Bei den technischen Konzepten wird versucht, den defekten Regelkreis durch technische Maßnahmen zu schließen.

25

Es ist bekannt, daß als Aktoren Insulin-Pumpen (z.B. Rollen- oder Kolben-Pumpen) verwendet werden können, die sowohl extern als auch als Implantat betrieben werden können. Eine am Patienten befestigte Insulin-Pumpe ist in Fig. 3 dargestellt.

30

Das zentrale Problem aller technischen Therapieansätze ist die zuverlässige, möglichst kontinuierliche, bequeme und schmerzfreie Bestimmung des Blutzuckerspiegels. Es ist bekannt, daß als Blutzuckersensoren chemische Verfahren eingesetzt werden könne, z.B. das enzymatische Verfahren wie die Glucose-Oxidase (GOD) Reaktion, gegebenenfalls in Kombination mit Ultrafiltration/Mikrodialyse, oder

35

elektrokatalytische Verfahren (direkte Oxidation von Glykose an Platin-Elektroden). Es ist ferner bekannt, daß sich diese Konzepte miniaturisieren und zum Teil auch implantieren lassen. Zum Beispiel existieren implantierbare Prototypen für
5 Mikrodialyse-Sensoren mit GOD-Reaktion ("Ullmer Zuckeruhr"). Das zentrale Problem aller chemischen Sensor-Prinzipien ist die geringe Standzeit (< 3 Wochen).

10 Eine gattungsgemäße Vorrichtung ist aus der US 4 975 581 bekannt. Zur Messung des Blutzuckerspiegels wird der Katheter von außen in eine Armvene gelegt, wobei eine Verbindung zu einer Insulinpumpe vorgesehen ist, die nach Auswertung des an dem Blut gestreuten Lichts die daraufhin berechnete Menge
15 Insulin dem Körper zuleitet. Danach muß der Katheter wieder aus der Armvene entfernt werden. Diese Vorrichtung hat den Nachteil, daß durch das notwendige und häufige Einführen des Katheters sich die Einstichstellen entzünden können. Außerdem ist der Patient nach wie vor durch diese Methode sehr in
20 seiner Bewegungsfreiheit behindert. Ein entsprechendes Verfahren, bei dem die Blutzuckerkonzentration durch Auswertung der Polarisierung des Lichts bestimmt wird, ist aus der DE 195 40 456 C2 bekannt.

25 Aus der US 4 704 029 ist eine kombinierte Messung des Blutzuckergehalts durch Auswertung der Absorption, Reflexion und Polarisierung von Licht an dem Blut bekannt. Grundsätzlich ist diese Vorrichtung implantierbar. Ein wesentlicher Problem ist allerdings die Tatsache, daß die Meßfläche durch Ablagerungen mit der Zeit verschmutzt, so daß die Meßwerte
30 unbrauchbar werden.

Aus der DE 37 36 092 A1 ist eine Meßvorrichtung zur kontinuierlichen Bestimmung der Konzentration des Blutzuckergehalts in einer Meßküvette bekannt, bei der durch
35 Ermittlung der optischen Rotation durch Polarisator und Analysator eine Ermittlung der Blutzuckerkonzentration erfolgt. Eine entsprechende Vorrichtung mit Auswertung der

Reflexion des Lichts an dem Blut ist aus der WO 97/28437 bekannt.

- 5 Aus der WO 91/18548 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der von außen durch die Haut eine Bestimmung des Blutzuckerspiegels durchgeführt wird, wobei zwei Infrarot-Wellenlängen ausgesendet und empfangen werden und die Absorption der Wellenlängen ausgewertet wird. Die Genauigkeit dieser nichtinvasiven "in vivo" Messung reicht allerdings wegen der
- 10 Absorption durch Haut- bzw. Schleimhautzellen für den klinischen Einsatz nicht aus. Ein entsprechendes Verfahren durch Auswertung eines Teststrahls und eines Referenzstrahls ist aus der US 5 146 091 bekannt.
- 15 Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung der gattungsgemäßen Art bereitzustellen, die möglichst genaue und über die Zeit beständige Meßwerte des Blutzuckergehalts liefert, die zur weiteren Datenverarbeitung zugrundegelegt werden können.
- 20 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 gelöst. Die erfindungsgemäße Lösung ist gekennzeichnet durch eine an der Meßstelle vorgesehene Reinigungsvorrichtung zur Entfernung von aus dem Blut abgelagerten Gewebeteilen. Die
- 25 Erfindung basiert dabei auf der Erkenntnis, daß die aufgrund der Immunabwehr des Blutes ablaufenden Prozesse zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Messung führen. Aufgrund der Immunabwehr werden beispielsweise nicht zerstörbare Fremdkörper durch körpereigenes Gewebe eingekapselt. Die
- 30 Erfindung ermöglicht es, dieses körpereigene Gewebe vor der Messung zu entfernen, wobei die Reinigung an der Meßstelle kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen kann. Zur diskontinuierlichen Reinigung ist die Reinigungsvorrichtung zweckmäßigerweise seitens der Recheneinheit ansteuerbar.
- 35 Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Reinigungsvorrichtung aus einer Spülvorrichtung besteht, mit der die Meßstelle durch eine Spülflüssigkeit freigespült

wird. Die Spülflüssigkeit kann beispielsweise aus einer physiologischen Kochsalzlösung bestehen. Hierzu befinden sich Auslaßöffnungen der Flüssigkeit direkt vor dem Meßfenster.

5 Nach der Spülung sollte eine ausreichende Zeit bis zur nächsten Messung abgewartet werden.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Reinigungsvorrichtung aus einem ansteuerbaren Aktor besteht, der eine Lichtaustrittsöffnung
10 des mindestens einen Lichtleiters bei Ansteuerung freigibt oder freiwischt. Beispielsweise kann die Reinigung durch eine formschlüssige Relativbewegung eines Körpers gegen den Meßort erfolgen. Beispielsweise kann der Aktor aus einem Kolben
15 bestehen, der in einer passgenauen Öffnung am freien Ende des Katheders zwischen einer bündig mit der Katheder-Oberfläche abschließenden Stellung und einer gegenüber der Katheder-Oberfläche versenkten Stellung geführt ist, und der in der
20 versenkten Stellung eine Lichtaustrittsöffnung des mindestens einen Lichtleiters freigibt. Der Kolben kann dabei radial oder axial in dem Katheder geführt sein.

Als Antriebsprinzipien für den Aktor kommt eine Form-Gedächtnis-Legierung, ein thermopneumatischer Antrieb, ein
25 elektrostatischer Antrieb durch ein Piezo-Element oder auch ein Rotor in Betracht. Soweit der Aktor ansteuerbar ist, kann die Steuerleitung aus einer hydraulischen oder pneumatischen Leitung bestehen, die mit dem Kolben in Wirkverbindung steht, wobei in dem implantierbaren Gehäuse ein Hubantrieb zur
30 Beaufschlagung eines Druckes auf die Steuerleitung integriert ist. Der Kolben kann beispielsweise durch einen Mikromotor mit einem Kurbelantrieb antreibbar sein, wobei die Steuerleitung dann aus einer elektrischen Steuerleitung bestehen kann. Ebenfalls ist es denkbar, daß der Kolben durch
35 einen Hubmagneten antreibbar ist.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Reinigungsvorrichtung ein ansteuerbarer Ultraschallgenerator ist, der Ultraschallwellen oder

Stoßwellen bei Ansteuerung derart aussendet, daß die Lichtaustrittsöffnung des mindestens einen Lichtleiters bei Ansteuerung von Ablagerungen befreit wird.

5 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Reinigungsvorrichtung eine elektrostatische Einheit zur Erzeugung von elektrostatischen Kräften umfaßt, mit der eine definierte Ladung an den Meßort gebracht wird.

10

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann vorgesehen sein, daß die Reinigungsvorrichtung eine Einheit zur Erzeugung hochenergetischer Lichtwellen umfaßt, die eine gezielte lokale Verdampfung von abgelagerten Gewebeteilen bewirkt. Zweckmäßigerweise kann für die Einstrahlung der hochenergetischen Lichtwellen der Lichtleiter selbst verwendet werden. Möglich sind allerdings auch zusätzliche Lichtleiter im Katheder-Inneren.

15

20 Die zur Ansteuerung nötige Energie kann in elektrischer, thermischer, optischer, mechanischer, hydraulischer oder pneumatischer Form an die Meßstelle gebracht werden.

Die Messung an der Meßstelle kann durch Transmission, also
25 aufgrund Durchstrahlung einer definierten Meßstrecke, oder durch diffuse Reflektion von der Katheder-Oberfläche erfolgen. Bei Transmission wird es in der Regel erforderlich sein, einen hinführenden und einen rückführenden Lichtleiter vorzusehen, wobei der Lichtweg zwischen dem hinführenden und dem rückführenden Lichtleiter an der Meßstelle zu Meßzwecken unterbrochen ist. Bei Messung in Transmission erfolgt die
30 Reinigung der Meßstelle typischerweise zwischen zwei Lichtleitersegmenten. Bei Messung in Reflektion liegt die Reinigungsvorrichtung vor der Lichtaus- und eintrittsstelle
35 (Meßoptik).

Zur medizinischen Verträglichkeit ist der Katheder mit einem biokompatiblen Material ummantelt. Im Katheder befindet sich

dabei mindestens ein Lichtleiter, wobei der Katheder und der Lichtleiter auch einstückig aus einem Vollmaterial ausgeführt sein können. Am Meßort ist die Ummantelung unterbrochen oder gefenstert.

5

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die Lichtquelle, der Detektor und die Recheneinheit zusammen mit einem Energiespeicher zur Spannungsversorgung in einem Implantat integriert sind. Die Meßstelle im Blut ist damit von der eigentlichen optischen Meßvorrichtung räumlich getrennt und durch Lichtleiter im Inneren des Katheders optisch verbunden.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß in dem Implantat eine Telemetrie-Einheit integriert ist, mit der zwischen der Recheneinheit und einer außerhalb des Körpers befindlichen Kontrolleinheit mit einem dafür vorgesehenen Tastkopf eine Datenübertragung und/oder eine Energieübertragung herstellbar ist. Die Telemetrie-Einheit und der Tastkopf können beispielsweise einen Schwingkreis mit jeweils einer Induktivität aufweisen, wobei der Schwingkreis seitens der Telemetrie-Einheit und der Schwingkreis seitens des Tastkopfes zur Datenübertragung verstimmbar sind. Die Datenübertragung kann auf diese Weise berührungslos durch induktive Kopplung der Induktivitäten erfolgen. Besonders zweckmäßig ist es, daß der Energiegehalt, der von der Kontrolleinheit zur Telemetrie-Einheit übertragenen Frequenz einen Akkumulator oder einen Kondensator zur Energieversorgung des Implantats auflädt.

30

Eine Vorrichtung zum Regeln des menschlichen Blutzuckerspiegels, für die ebenfalls selbstständiger Schutz beansprucht wird, weist die Merkmale des Anspruchs 25 auf. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen lassen sich implantieren, so daß eine Regelung des menschlichen Blutzuckerspiegels durchgeführt werden kann, wobei die Meßwerte über eine Telemetrie-einheit zu einer außerhalb des Körpers befindlichen Kontrolleinheit übertragen werden, mit einer extrakorporalen

35

Insolinpumpe zum Injektieren von Insolin über das Bauchfell und mit einem in der Kontrolleinheit integrierten Regler, der in Abhängigkeit der Meßwerte die Insolinpumpe derart steuert, daß sich der gewünschte Blutzuckerspiegel einstellt.

5

Eine weitere Lösung der oben genannten Aufgabe läßt sich für eine gattungsgemäße Vorrichtung zur Messung des menschlichen Blutzuckerspiegels dadurch erreichen, daß ein Ultraschallgenerator vorgesehen ist, mit dem

- 10 Ultraschallwellen derart aussendbar sind, daß die Meßstelle von aus dem Blut abgelagerten Gewebeteilen befreit wird. Selbst wenn die gattungsgemäße Vorrichtung damit als Implantat ausgeführt ist, kann auf diese Weise eine Reinigung der Meßstelle durch einen Ultraschallgenerator außerhalb des
- 15 Körpers erfolgen. Beispielsweise ist es denkbar, daß die Recheneinheit bei jeder Auswertung das Meßergebnis nach bestimmten Charakteristiken auswertet, aus denen sich bestimmen läßt, ob eine Störung des Meßvorgangs aufgrund einer Verschmutzung der Meßstelle vorliegt. Sobald das
- 20 Meßergebnis aufgrund der festgestellten Charakteristiken in unzulässiger Weise verfälscht ist, wird ein Alarmsignal ausgegeben, wodurch der Patient veranlaßt wird, eine Reinigung der Meßstelle durch die externe Vorrichtung vornehmen zu lassen.

25

Weitere Einzelheiten der Erfindung werden anhand der Zeichnung erläutert. In dieser zeigt:

30

Fig. 1 schematisch den Einfluß von Insulin und Glukagon auf den Blutzuckerspiegel,

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines bekannten Testgerätes,

Fig. 3 eine am Patienten befestigte Insolin-Pumpe,

35

Fig. 4 das erfindungsgemäße Meßsystem zur kontinuierlichen Bestimmung des Blutzuckerspiegels,

Fig. 5 das Implantat mit Katheter, der einen integrierten Lichtleiter und an seinem freien Ende einen Mikrokolben aufweist und

5 Fig. 6 den Einsatz des erfindungsgemäßen Implantats im geschlossenen Regelkreis,

10 Fig. 7 zeigt ein elektrisches Prinzipschaltbild für die Datenübertragung von der in dem Implantat befindlichen Telemetrieinheit zu der Kontrolleinheit,

15 Fig. 8 zeigt ein elektrisches Prinzipschaltbild für die Datenübertragung von der Kontrolleinheit zu der Telemetrieinheit in dem Implantat,

Fig. 9 zeigt eine vergrößerte Darstellung des mikromechanischen Kurbelantriebs gemäß Fig. 5,

20 Fig. 10 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung mit einem Ultraschallgenerator und

25 Fig. 11 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung mit zwei Lichtleitern und einer Messung basierend auf diffuser Reflektion.

Die Figuren 1, 2 und 3 wurden bereits oben beschrieben.

Fig. 4 zeigt das erfindungsgemäße Blutzuckermeßsystem.

30

Das Meßsystem besteht aus einem Sensor-Gehäuse aus bioverträglichem Material (z.B. Titan) und ein mit Körperflüssigkeiten (z.B. Blut) in Kontakt stehendes Kathetersystem aus bioverträglichem Material (z.B. Silikon).

35 Zum Meßsystem gehören ferner eine extrakorporale Send-/Empfangseinheit mit Telemetrie, Datenauswertung, Datendarstellung und Alarmfunktion.

Fig. 5 zeigt das Implantat mit Katheter, der einen integrierten Lichtleiter und an seinem freien Ende einen Mikrokolben aufweist.

5 Im Sensor-Gehäuse sind mehrere Funktionsgruppen integriert:

- transkutane Telemetrie-Einheit zur bidirektionalen
Optischen oder elektromagnetischen Datenübertragung
zwischen implantiertem Sensor und extrakorporaler Sende-
10 /Empfangseinheit.
- (von außen aufladbare) Energieversorgung
- integrierte Mikroelektronik/Mikrorechner zur Steuerung
aller Vorgänge im Implantat (Messungen, Signalauswertung,
Telemetrie, Selbstdiagnose, Überwachung der
15 Batteriefunktion, etc.)
- integrierte mikrooptische Baugruppe zur Erzeugung und
Messung von Absorption, Reflexion und Polarimetrie
elektromagnetischer Wellen in verschiedenen
Wellenbereichen (z.B. sichtbares Licht oder
20 nahes/mittleres Infrarot-Licht). Innerhalb eines
Wellenbereiches können verschiedene Frequenzen realisiert
werden, z.B. durch mehrere Lichtquellen, durch
mikrooptische Prismen oder durch durchstimbare optische
Filter.

25

Der Katheter ist mehrlumig und enthält einen oder mehrere Lichtleiter, die das Licht von und zu der mikrooptischen Baugruppe im Sensorgehäuse leiten. Ferner kann der Katheter elektrische Leitungen zur Energieübertragung, Bauteile zur
30 mechanischen Kraftübertragung (z.B. Bowdenzüge) oder Lumen zur hydraulischen oder pneumatischen Energieübertragung enthalten. Der Katheter steht an den Meßstellen in Kontakt mit Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Peritonealflüssigkeit oder Liquor).

35

Bei der Absorptions- und der Polarimetrie-Messung wird Licht verschiedener Frequenzen nacheinander längs einer konstanten Wegstrecke durch die Meßprobe geleitet. Hierzu wird das

Probenvolumen durch einen dicht abschließenden, beweglichen Mikrokolben vor der Messung in den Katheter gesaugt und nach der Messung ausgestoßen. Zur Erzeugung der Kolbenbewegung kann ein mikromechanischer Kurbeltrieb eingesetzt werden.

5

Aber auch mechanische, hydraulische, pneumatische oder thermopneumatische Prinzipien zur Bewegungserzeugung sind denkbar. Durch die Kolbenbewegung werden die Lichtein- und Austrittsstellen automatisch gesäubert und eine Gerinnung von Blut oder Ablagerung von Eiweiß in der Meßstrecke verhindert. Ferner sorgen die Kolbenbewegungen bei hinreichend geringem zeitlichen abstand (z.B. alle 10 min.) dafür, daß sich direkt über der Meßstrecke bei Messung im Blut keine fibrinöse Pseudomembran bilden kann.

15

Bei der Reflektionsspektroskopie muß die Wegstrecke durch die Meßprobe nicht konstant sein. Vielmehr wird das Licht durch eine geeignete Mikrooptik aus dem Katheter in die Flüssigkeit geleitet und diffus gestreut. Über eine zweite Mikrooptik wird ein Teil des Streulichtes eingefangen und zurück an das Sensor-Gehäuse geleitet. Um die Bildung von Ablagerungen und Pseudomembranen über den Mikrooptiken zu verhindern, besteht wiederum die Möglichkeit, Licht-Ein- und -austrittsstellen über einen beweglichen Kolben zu reinigen. Eine Reinigung der Mikrooptiken durch Ultraschall-Transducer ist ebenfalls möglich. Bei entsprechender Plazierung des Katheters (rechtes Atrium des Herzens, wie bei Herzschrittmachern) läßt sich auch die Bewegung der Herzklappensegel (Tricuspedal-Klappe) als "Scheibenwischer" nutzen.

30

Zur Erhöhung der Meßgenauigkeit und -sicherheit lassen sich alle drei Meßverfahren (Absorption, Reflektion und Polarimetrie) in geeigneter Weise kombinieren und entsprechend gewichten.

35

Das Sensor-Gehäuse ist hinreichend klein und kann typischerweise in einer Gewebetasche unterhalb des Schlüsselbeins (subclavikulär, typ. Implantationsort für

Herzschriltmacher) oder im umbilikalen Unterhautfettgewebe implantiert werden.

Fig. 6 zeigt den Einsatz des erfindungsgemäßen Implantats im geschlossenen Regelkreis. Das mikrooptische Blutzucker-Meßsystem (implantierter Katheter und implantiertes Sensor-Gehäuse sowie externe Sende-/Empfangseinheit) kann neben der Überwachungsfunktion natürlich auch zur Schließung des defekten Blutzuckerregelkreises verwendet werden.

Typischerweise wird dabei das Meßsystem mit einem Regelalgorithmus und entsprechender extrakorporaler Hardware (Elektronik, Pumpenmechanik) kombiniert.

Fig. 7 zeigt ein elektrisches Prinzipschaltbild für die Datenübertragung von der in dem Implantat befindlichen Telemetrieeinheit zu der Kontrolleinheit. Die Übertragungsrichtung ist durch den Pfeil A angedeutet. Die in der Kommunikationseinheit 24 gewandelten Werte werden dem Tastkopf 2 und dort einem Spannungs-Frequenzwandler 30 zugeführt, der einen Schalttransistor 31 taktet, wodurch die Resonanzfrequenz des durch C und L1 gebildeten Schwingkreises entsprechend der Taktfrequenz verändert wird. In dem Tastkopf 12 wird hierdurch die Resonanzfrequenz des durch C und L2 gebildeten Schwingkreises verstimmt, wobei die Sendeenergie durch den in dem Tastkopf 12 befindlichen Oszillator 34 geliefert wird. Über den Widerstand R wird die derart modulierte Resonanzfrequenz über den Frequenz-Spannungswandler in Form einer analogen Spannung der Kontrolleinheit 33 zugeführt.

Fig. 8 zeigt ein elektrisches Prinzipschaltbild für die Datenübertragung von der Kontrolleinheit zu der Telemetrieeinheit in dem Implantat. Die Übertragungsrichtung ist durch den Pfeil B angedeutet. In diesem Fall wird die Frequenz des Oszillators 34 entsprechend den zu übertragenden Werten der Kontrolleinheit 33 verändert. Die Datenübertragung erfolgt ansonsten analog gemäß Fig. 3.

Fig. 9 zeigt eine vergrößerte Darstellung des mikromechanischen Kurbelantriebs gemäß Fig. 5. Der Lichtleiter 91 ist direkt mit einem biokompatiblen Material 90 ummantelt, wobei die Messung in Transmission über die Meßstelle 92 erfolgt. Die Meßstelle 92 kann durch formschlüssige Bewegung des Kolbens 93 gereinigt werden, wobei der Kolben 93 über eine Kurbelstange 94 durch eine Kurbelscheibe 95 angetrieben wird. Der Antrieb der Kurbelscheibe 95 kann entweder direkt durch einen Mikromotor erfolgen oder aber extrakorporal durch eine Kraftübertragung auf die Kurbelscheibe. Bei einer extrakorporalen Kraftübertragung ist es beispielsweise denkbar, daß die Kurbelscheibe 95 mit entsprechenden Magneten besetzt ist, so daß die Kurbelscheibe einem außen angelegten, rotatorischen Magnetfeld in einer entsprechenden Drehung folgt.

Fig. 10 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung mit einem Ultraschallgenerator vor der Meßstelle. Der Katheder 100 besteht wiederum aus einem biokompatiblen Material, an dessen Innenwandung der Lichtleiter 101 angebracht ist. An der Meßstelle 102 ist der Lichtleiter unterbrochen, so daß eine Transmissionsmessung der dort befindlichen Blutmenge vorgenommen werden kann. Am Ende des Katheders ist der Lichtleiter an der Stelle 107 entsprechend abgelenkt, um eine bessere Umleitung des Lichtstrahls zu ermöglichen. Vor der Meßstelle im Inneren des Katheders findet sich ein Ultraschallgenerator 103, der durch eine Recheneinheit 106 angesteuert wird. An der Meßstelle 102 kann im Inneren des Katheders eine Membran 104 vorgesehen sein, die durch Anregung des Ultraschallgenerators in Schwingungen versetzt wird, wodurch die Meßstelle 102 von aus dem Blut abgelagerten Gewebeteilen gereinigt wird. Es ist aber auch denkbar, daß der Ultraschallgenerator direkt an der Innenwandung des Lichtleiters 101 angesetzt ist, so daß Stoßwellen direkt in die Meßstelle 102 ausgesendet werden.

Fig. 11 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung basierend auf diffuser Reflektion. In ein Blutgefäß 110 ist der Katheder

111 an der Stelle A eingeführt. Das freie Ende B des Katheders ist vergrößert dargestellt. Der Katheder besteht demnach aus einer Ummantelung 114 aus biokompatiblen Material sowie zwei im Inneren geführten Lichtleitern 112 und 113, die
5 beide parallel an die Meßstelle 116 geführt sind. Am Ende der Meßstelle 116 ist eine Reinigungsvorrichtung 115 vorgesehen, die wie oben beschrieben ausgeführt sein kann.

PATENTANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zur Messung des menschlichen
Blutzuckerspiegels,

5

mit einem Katheter, dessen freies Ende in ein Blutgefäß
gelegt ist, wobei der Katheter mindestens einen
Lichtleiter umfaßt,

10

mit einer Lichtquelle zum Einkoppeln von Licht in den
mindestens einen Lichtleiter,

15

mit einer Meßstelle am freien Ende des Katheters, an der
das Licht aus dem mindestens einen Lichtleiter austritt,
wobei das Licht vom Blut gestreut und/oder durch das Blut
geleitet wird und wobei das gestreute und/oder
durchgeleitete Licht in den mindestens einen Lichtleiter
wieder eingekoppelt wird,

20

mit einem Detektor zur Aufnahme des zurückgeführten
Lichtes, und

mit einer Recheneinheit zur Auswertung des von dem
Detektor aufgenommenen Lichts,

25

gekennzeichnet durch

30

eine an der Meßstelle vorgesehene Reinigungsvorrichtung
zur Entfernung von aus dem Blut abgelagerten
Gewebeteilen.

2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
die Reinigungsvorrichtung seitens der Recheneinheit
ansteuerbar ist.

35

3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch
gekennzeichnet, daß die Reinigungsvorrichtung aus einer

Spülvorrichtung besteht, mit der die Meßstelle durch eine Spülflüssigkeit freigespült wird.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß
5 die Spülflüssigkeit eine physiologische Kochsalzlösung ist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch
10 gekennzeichnet, daß die Reinigungsvorrichtung aus einem ansteuerbaren Aktor besteht, der eine Lichtaustrittsöffnung des mindestens einen Lichtleiters bei Ansteuerung freigibt oder freiwischt.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
15 die Bewegung des Aktors durch eine Form-Gedächtnis-Legierung, durch einen thermopneumatischen Antrieb, durch einen elektrostatischen Antrieb (Piezo-Element) oder durch einen Rotor erfolgt.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 - 6, dadurch
20 gekennzeichnet, daß der Aktor aus einem Kolben besteht, der in einer paßgenauen Öffnung am freien Ende des Katheters zwischen einer bündig mit der Katheter-Oberfläche abschließenden Stellung und einer gegenüber
25 der Katheter-Oberfläche versenkten Stellung geführt ist und daß in der versenkten Stellung eine Lichtaustrittsöffnung des mindestens einen Lichtleiters freigegeben ist.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß
30 der Kolben radial in dem Katheter geführt ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß
35 der Kolben axial in dem Katheter geführt ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben durch einen Mikromotor mit

Kurbelantrieb antreibbar ist und daß die Steuerleitung aus einer elektrischen Steuerleitung besteht.

- 5 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 - 9, daß der Kolben durch einen Hubmagneten antreibbar ist.
- 10 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Ansteuerung durch eine elektrische Steuerleitung erfolgt.
- 15 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerleitung aus einer hydraulischen oder pneumatischen Leitung besteht, die mit dem Kolben in Wirkverbindung steht, wobei in dem implantierbaren Gehäuse ein Hubantrieb zur Beaufschlagung eines Druckes auf die Steuerleitung integriert ist.
- 20 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungsvorrichtung ein ansteuerbarer Ultraschallgenerator ist, der Ultraschallwellen bei Ansteuerung derart aussendet, daß die Lichtaustrittsöffnung des mindestens einen Lichtleiters bei Ansteuerung von Ablagerungen befreit wird.
- 25 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungsvorrichtung eine elektrostatische Einheit zur Erzeugung von elektrostatischen Kräften umfaßt, mit der eine definierte Ladung an den Meßort gebracht wird.
- 30 16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungsvorrichtung eine Einheit zur Erzeugung hochenergetischer Lichtwellen umfaßt, die eine gezielte lokale Verdampfung von abgelagerten Gewebeteilen bewirkt.
- 35

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 - 16, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Ansteuerung nötige Energie in elektrischer, thermischer, optischer, mechanischer, hydraulischer oder pneumatischer Form an die Meßstelle gebracht wird.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung an der Meßstelle durch Transmission (Durchstrahlung einer definierten Meßstrecke) oder durch diffuse Reflexion von der Katheteroberfläche erfolgt.
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Katheter mit einem biokompatiblen Material ummantelt ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß Katheter und Lichtleiter einstückig aus einem Vollmaterial ausgeführt sind.
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle, der Detektor und die Recheneinheit zusammen mit einer Energiespeicher zur Spannungsversorgung in einem Implantat integriert sind.
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Implantat eine Telemetrie-Einheit integriert ist, mit der zwischen der Recheneinheit und einer außerhalb des Körpers befindlichen Kontrolleinheit mit einem dafür vorgesehenen Tastkopf eine Datenübertragung und/oder eine Energieübertragung herstellbar ist.
23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Telemetreeinheit und der Tastkopf einen Schwingkreis mit jeweils einer Induktivität aufweisen, wobei der Schwingkreis seitens der Telemetreeinheit und der Schwingkreis seitens des Tastkopfes zur Datenübertragung verstimmbar sind und daß die Datenübertragung

berührungslos durch induktive Kopplung der Induktivitäten erfolgt.

5 24. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Energiegehalt der von der Kontrolleinheit zur Telemetrieinheit übertragenen Frequenz einen Akkumulator oder einen Kondensator zur Energieversorgung des Implantats auflädt.

10 25. Vorrichtung zum Regeln des menschlichen Blutzuckerspiegels,

15 mit einer implantierten Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 24 zum Messen des menschlichen Blutzuckerspiegels, wobei die Meßwerte über eine Telemetrieinheit zu einer außerhalb des Körpers befindlichen Kontrolleinheit übertragen werden,

20 mit einer extrakorporalen Insolinpumpe zum Injektieren von Insolin über das Bauchfell und

25 mit einem in der Kontrolleinheit integrierten Regler, der in Abhängigkeit der Meßwerte die Insolinpumpe derart steuert, daß sich der gewünschte Blutzuckerspiegel einstellt.

26. Vorrichtung zur Reinigung der Meßstelle einer Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1,

30 dadurch gekennzeichnet,

daß ein Ultraschallgenerator vorgesehen ist, mit dem Ultraschallwellen aussendbar sind, daß die Meßstelle von aus dem Blut abgelagerten Gewebeteilen befreit wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Messung des menschlichen Blutzuckerspiegels mit einem Katheter, dessen
5 freies Ende in ein Blutgefäß gelegt ist, wobei der Katheter mindestens einen Lichtleiter umfaßt, mit einer Lichtquelle zum Einkoppeln von Licht in den mindestens einen Lichtleiter, mit einer Meßstelle am freien Ende des Katheters, an der das
10 Licht aus dem mindestens einen Lichtleiter austritt, wobei das Licht vom Blut gestreut und/oder durch das Blut geleitet wird und wobei das gestreute und/oder durchgeleitete Licht in mindestens einem zurückführenden Lichtleiter wieder
eingekoppelt wird, mit einem Detektor zur Aufnahme des zurückgeführten Lichtes, und mit einer Recheneinheit zur
15 Auswertung des von dem Detektor aufgenommenen Lichts. Um eine Vorrichtung bereitzustellen, die möglichst genaue und über die Zeit beständige Meßwerte des Blutzuckergehalts liefert, die zur weiteren Datenverarbeitung zugrundegelegt werden können, ist eine an der Meßstelle vorgesehene
20 Reinigungsvorrichtung zur Entfernung von aus dem Blut abgelagerten Gewebeteilen vorgesehen.

Fig. 1

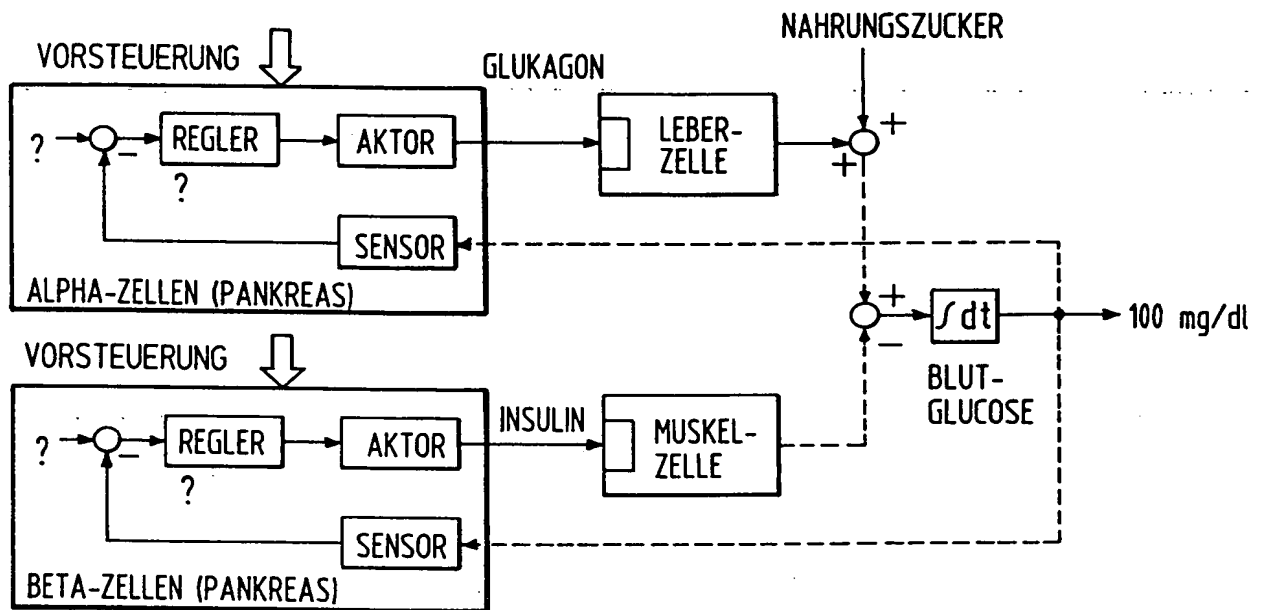


Fig. 2

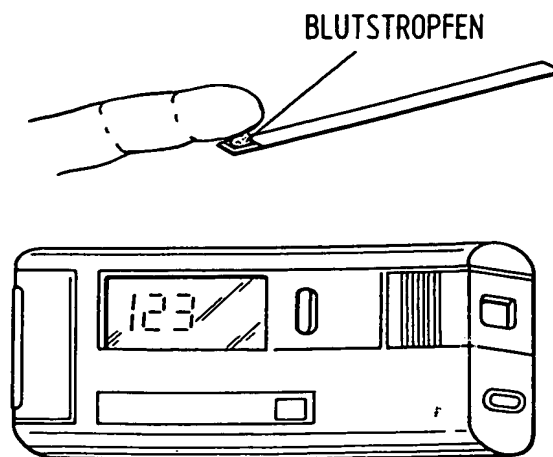


Fig. 3

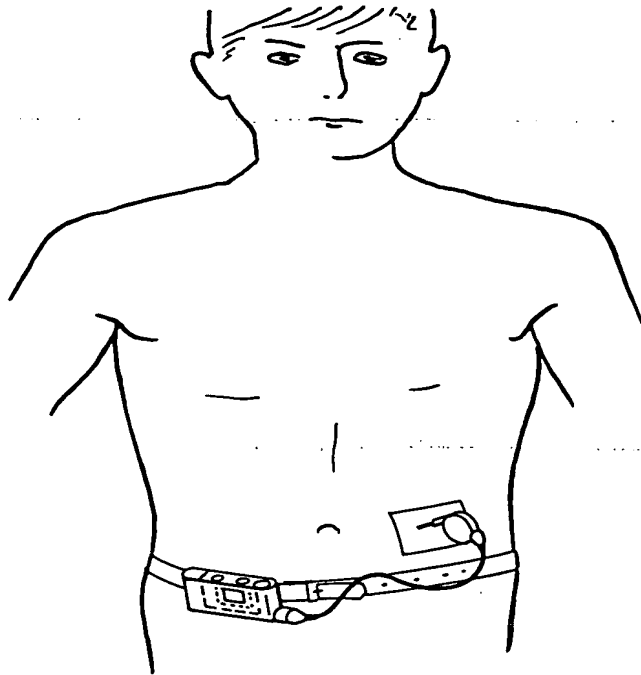


Fig. 4

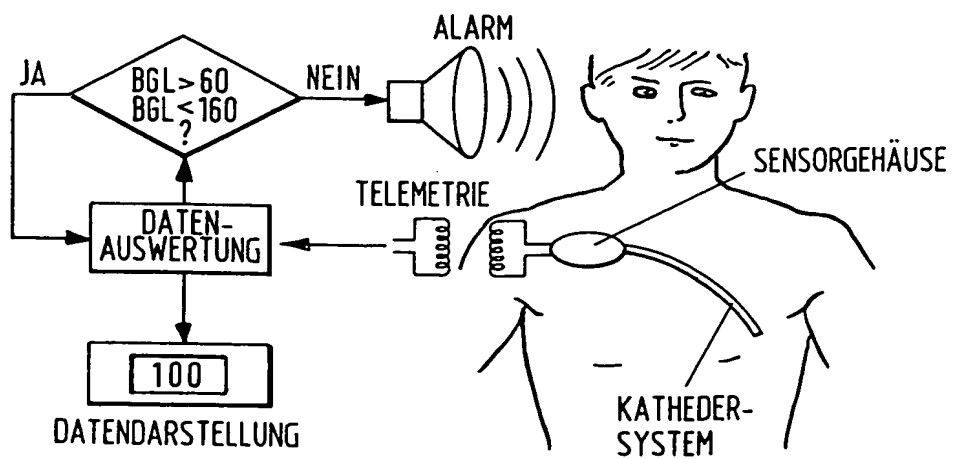


Fig. 5

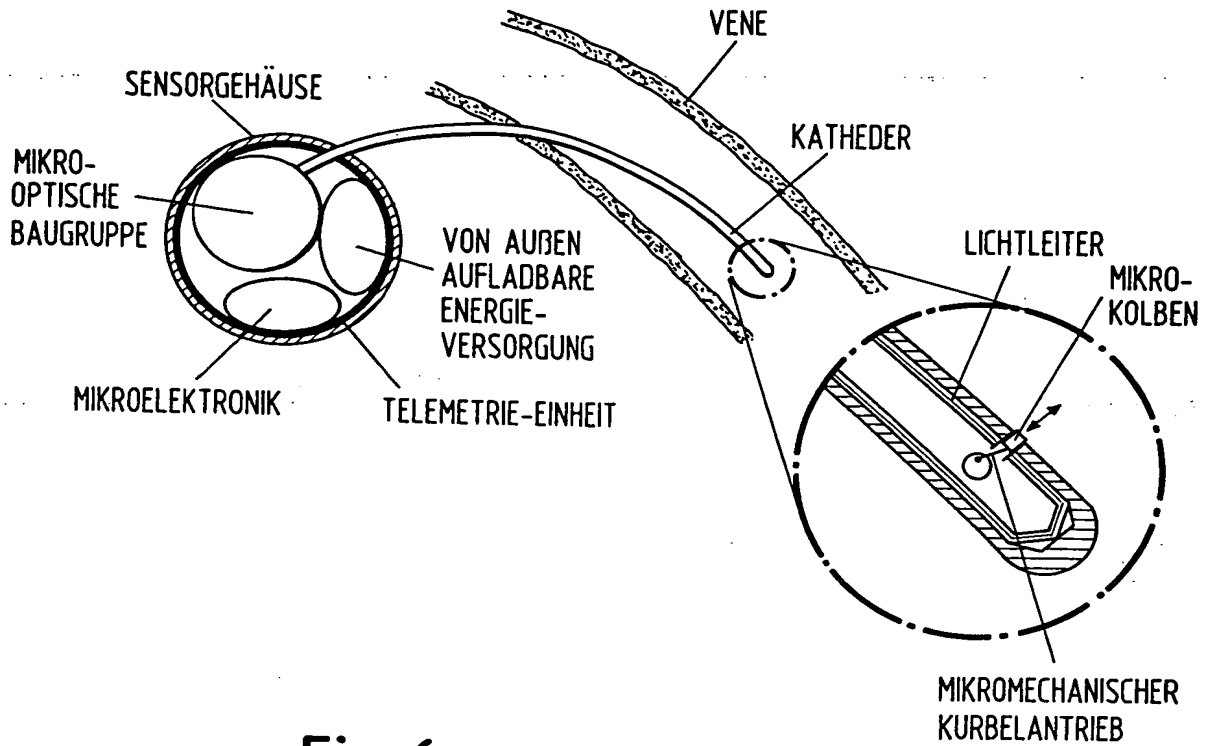


Fig. 6

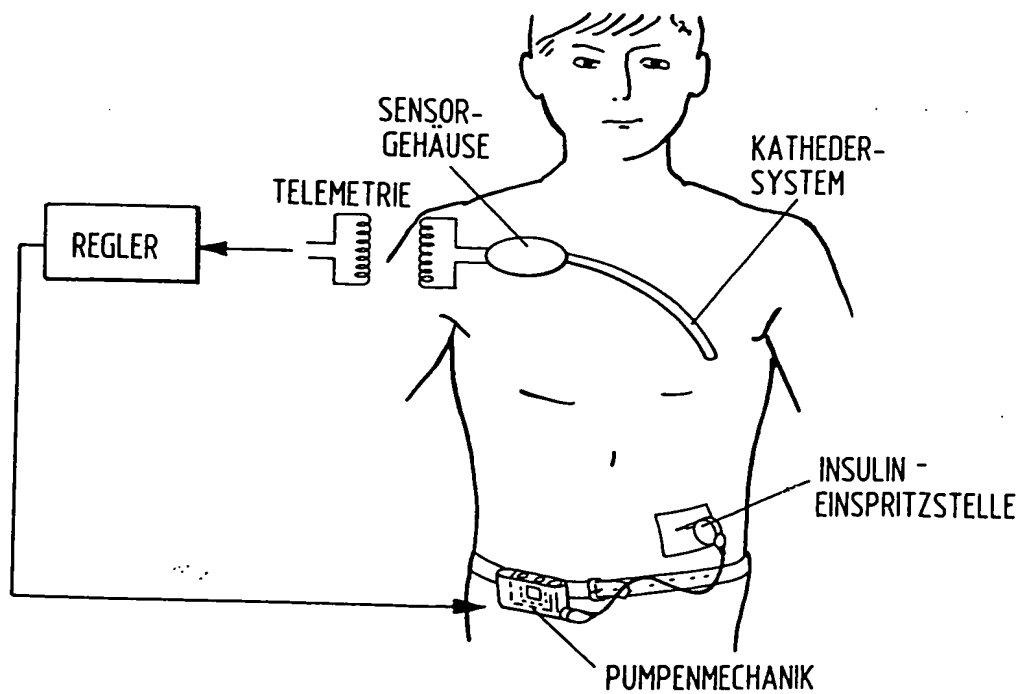


Fig. 7

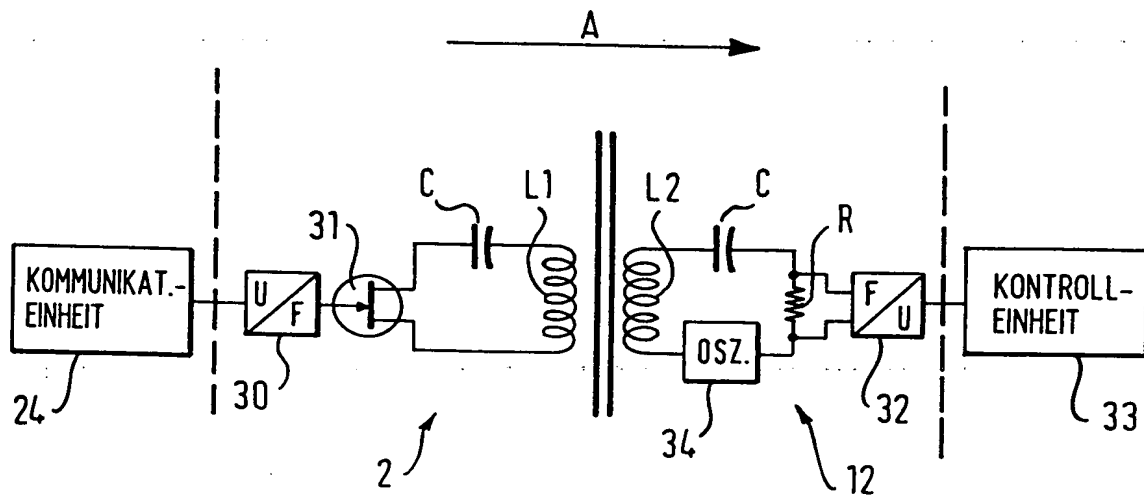


Fig. 8

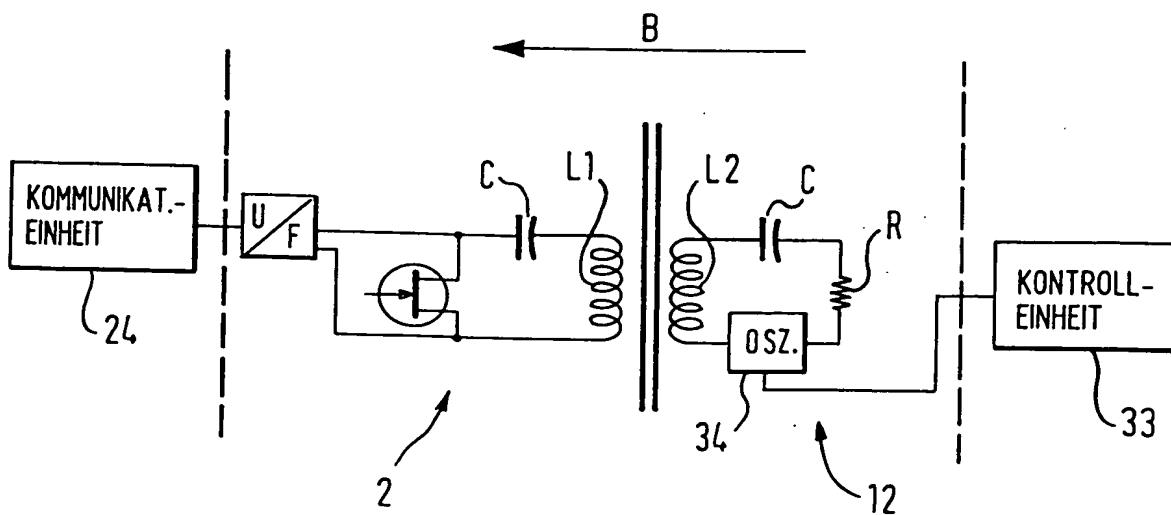


Fig. 9

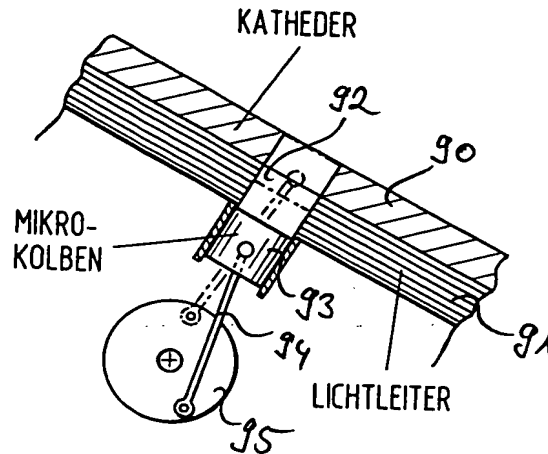
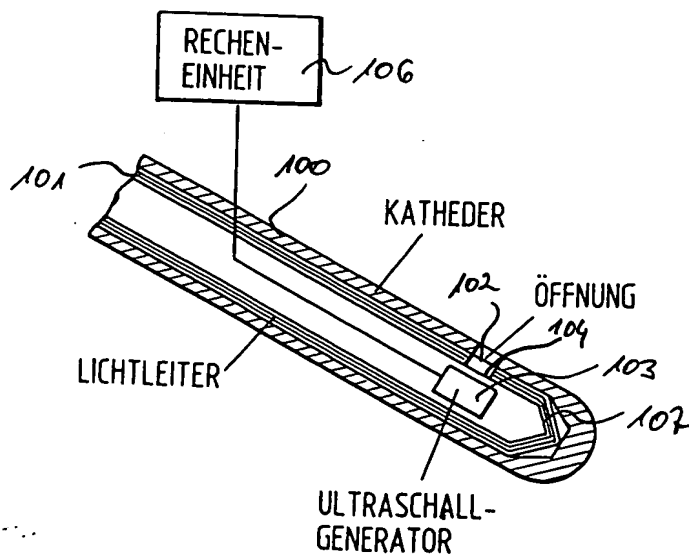


Fig. 10



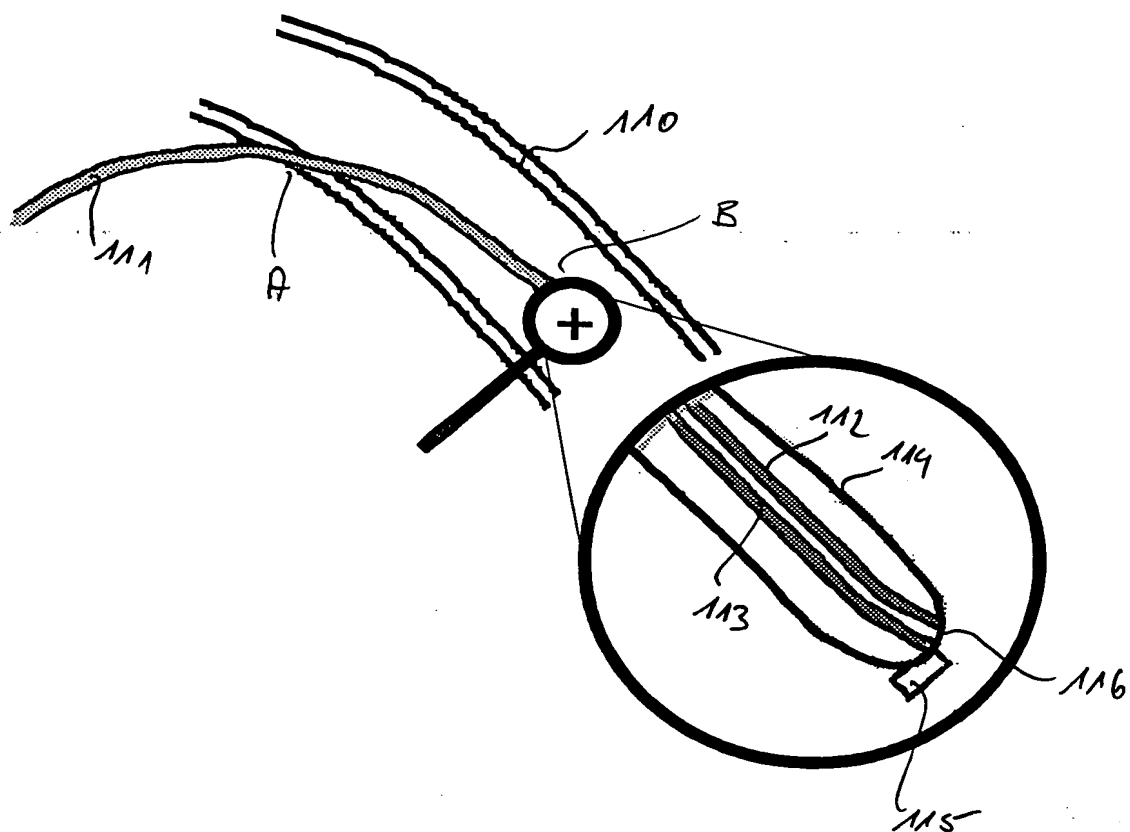


Fig. 11